



# DESARROLLO DE SISTEMAS MICRO Y NANOPARTICULARES DE LIBERACIÓN SOSTENIDA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL

**Autor: Jorge García Rojas**  
**Tutora: Paloma Marina de la Torre Iglesias**

## RESUMEN

La **insulina** se utiliza comúnmente para tratar la **diabetes**, una de las enfermedades más graves, letales y de mayor prevalencia del mundo. La administración oral se considera la alternativa más conveniente a la ruta más común en la actualidad: subcutánea. Las **nanopartículas**, como sistema de soporte, están diseñadas para mostrar una elevada afinidad por la pared intestinal y prolongar el tiempo de contacto con la superficie epitelial (1). El uso de partículas mucoadhesivas y mecanismos de respuesta a los diferentes medios que plantea el intestino delgado, son los recursos tecnológicos empleados para lograr el objetivo de la liberación modificada. Entre los polímeros utilizados para lograr este objetivo, se encuentran: quitosano, dextrano, alginato,  $\gamma$ -PGA, ácido hialurónico, PLA, PLGA, PCL, polímeros acrílicos y metacrílicos (2).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Nanopartículas de quitosano

**Quitosano** interacciona con polianiones formando espontáneamente NPs con alta AE en medio acuoso y condiciones suaves, sin necesidad de utilizar disolventes orgánicos o calor, evitando problemas de citotoxicidad y amenazas a la estabilidad de la insulina. Inconvenientes: sensibilidad a pH. Recursos tecnológicos: **TMC**: derivado parcialmente cuaternizado de quitosano. Soluble a pH neutro y básico. **TMC-cys**: quitosano combinado con polímero tiolado de cisteína. Mejora mucoadhesión y permeabilidad. (3)

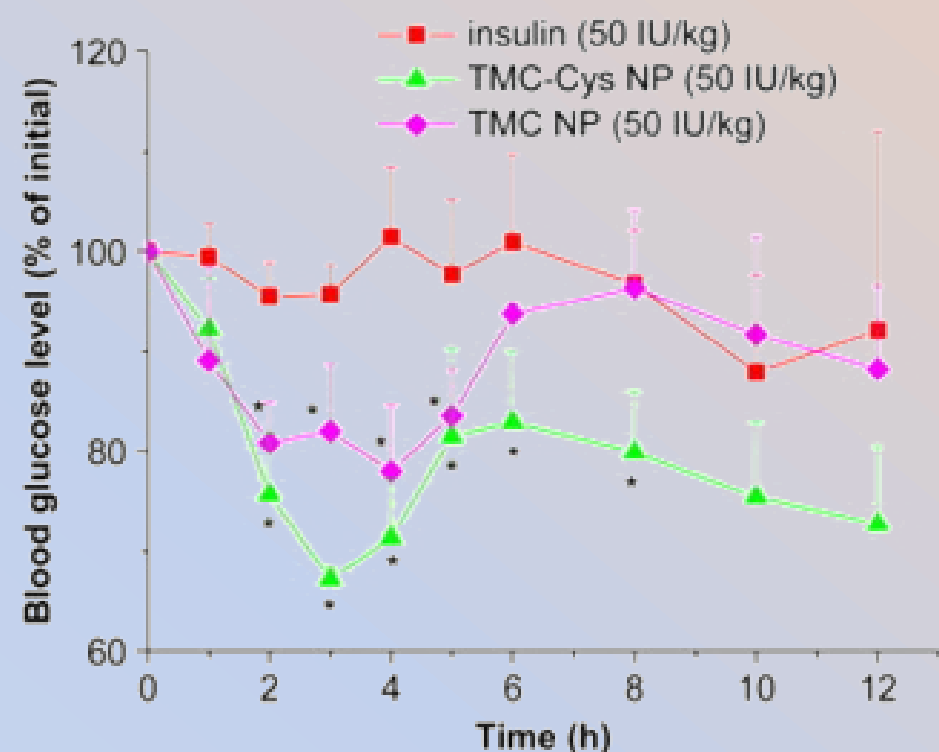


Figura 1. Glucemia - NPs quitosano

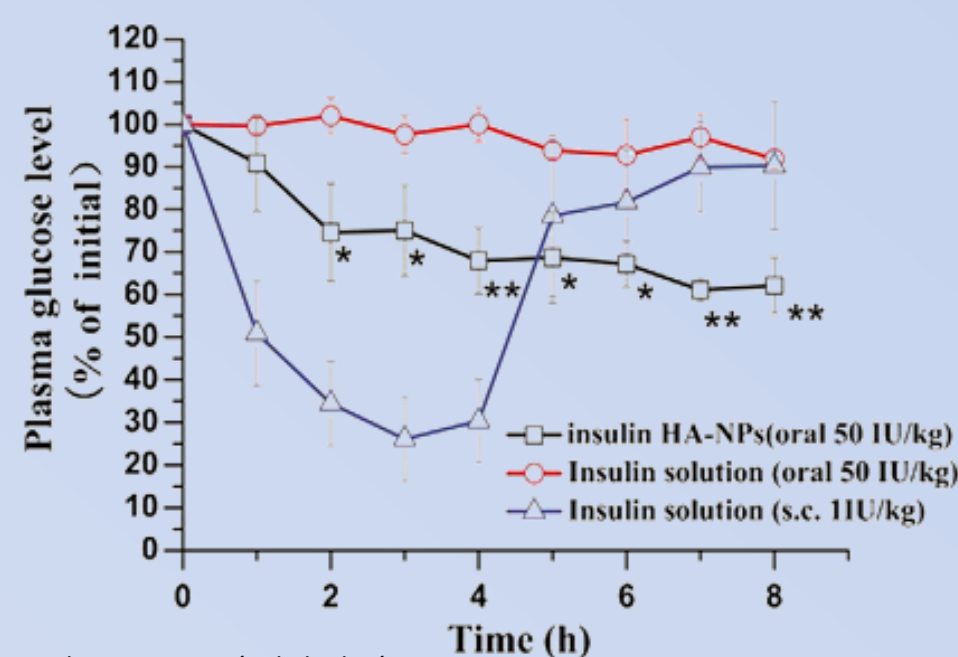


Figura 3. Glucemia - NPs ácido hialurónico

### Nanopartículas de dextrano

**Dextrano** está compuesto de unidades de  $\alpha$ -D-glucosa unidas entre sí a través enlaces glucosídicos.

Recurso tecnológico:

**Dextrano + vit. B12**: NPs elaboradas mediante emulsión utilizando dextranos de diferentes pesos moleculares, cuya superficie está conjugada con vitamina B12, ligando de objetivo receptor específico. (5)

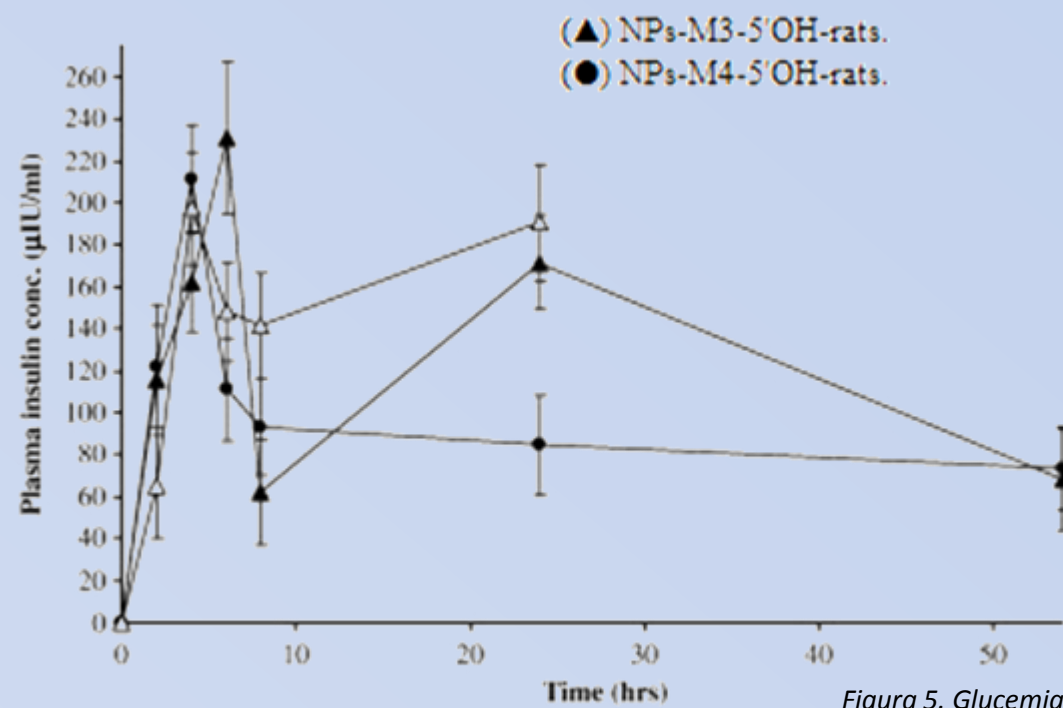


Figura 5. Glucemia - NPs dextrano

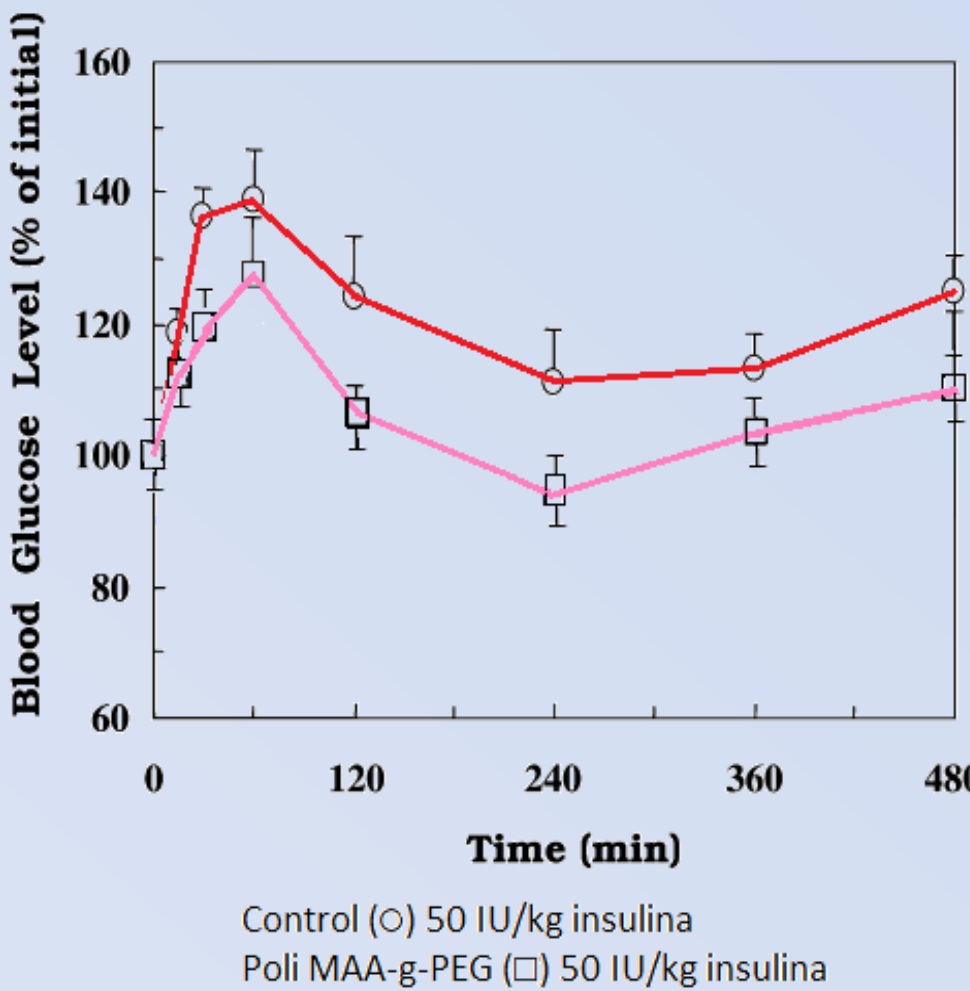


Figura 7. Glucemia - NPs metacrílicas

### Nanopartículas de polímeros acrílicos y metacrílicos

Muestran capacidad para inhibir la actividad de proteasas, mejorar mucoadhesión y alterar las uniones estrechas intercelulares.

Recursos tecnológicos:

**Ácido poli-acrílico (PAA)** como mucoadhesivo.

**PAA + cisteína**: mejora permeación y protección enzimática.

**Ácido acrílico y metacrílico + PEG**: mejora estabilidad insulina y promueve mucoadhesión.

**Ácido acrílico y metacrílico + quitosano**: mejora biodisponibilidad al ser pH dependiente.

**Ácido acrílico y metacrílico + de Eudragit® L100**: promueve liberación controlada enteral (7).

### Nanopartículas de poli (ácido- $\gamma$ -glutámico)

Péptido aniónico biodegradable soluble en agua.

Recursos tecnológicos:

**$\gamma$ -PGA + quitosano**: preparadas por método de gelificación iónica. Se logra liberación a pH 7.4

**$\gamma$ -PGA + DTPA + quitosano**: sistema sensible a pH por encima de 7.0 (4)

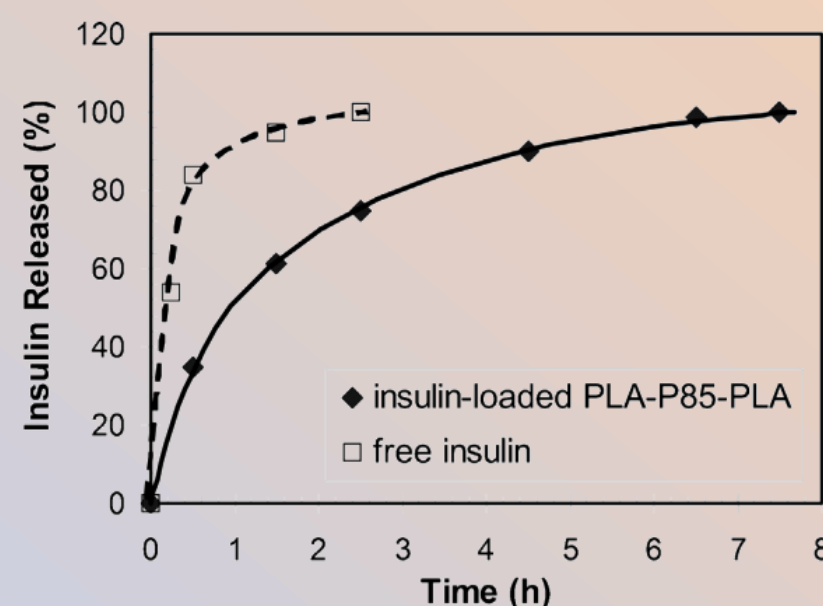


Figura 4. Liberación - NPs PLA

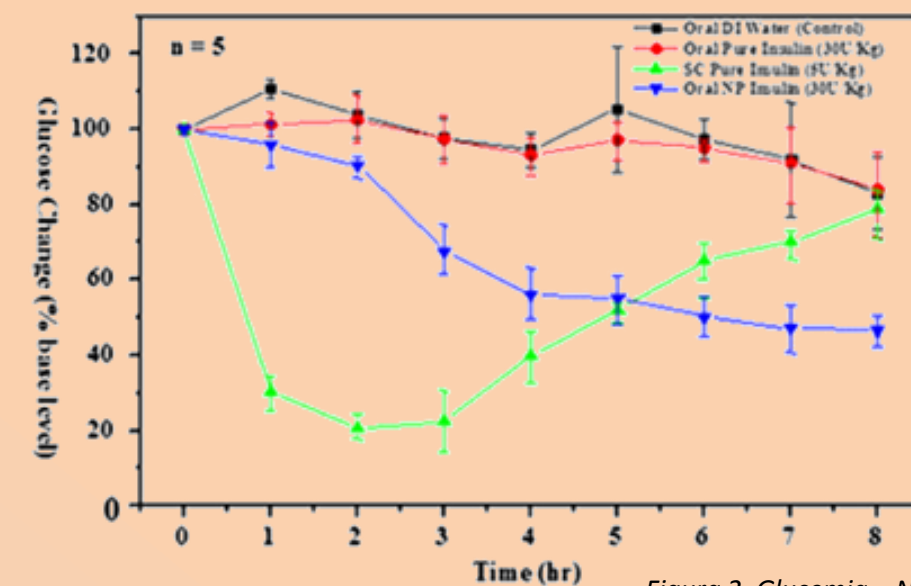


Figura 2. Glucemia - NPs ácido-  $\gamma$ -glutámico

### Nanopartículas de PLA

Poliéster alifático biodegradable y biocompatible debido a su hidrólisis en unidades monoméricas en el organismo.

Recursos tecnológicos:

**PLA-b-plurónico-b-PLA**: propiedades anfílicas y fuerte afinidad con el intestino delgado (10).

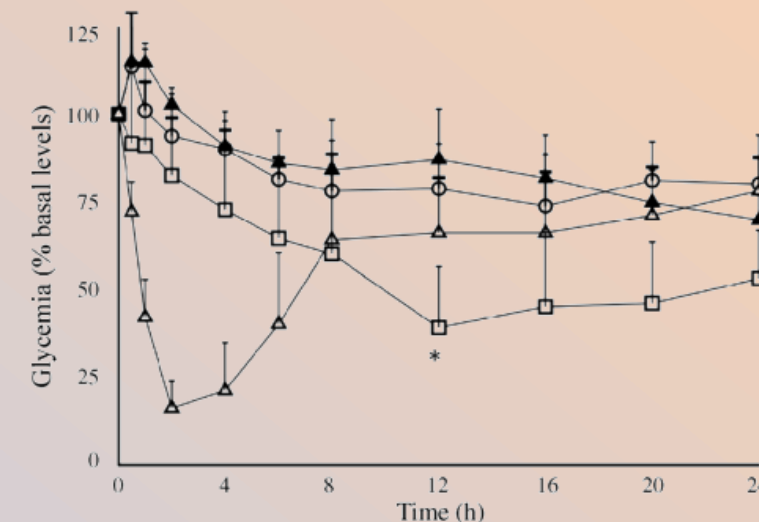
### Nanopartículas de alginato

Polisacárido aniónico de ácido  $\beta$ -D-manurónico (1-4) ácido al-glucurónico. Soluble en pH alto.

Recursos tecnológicos:

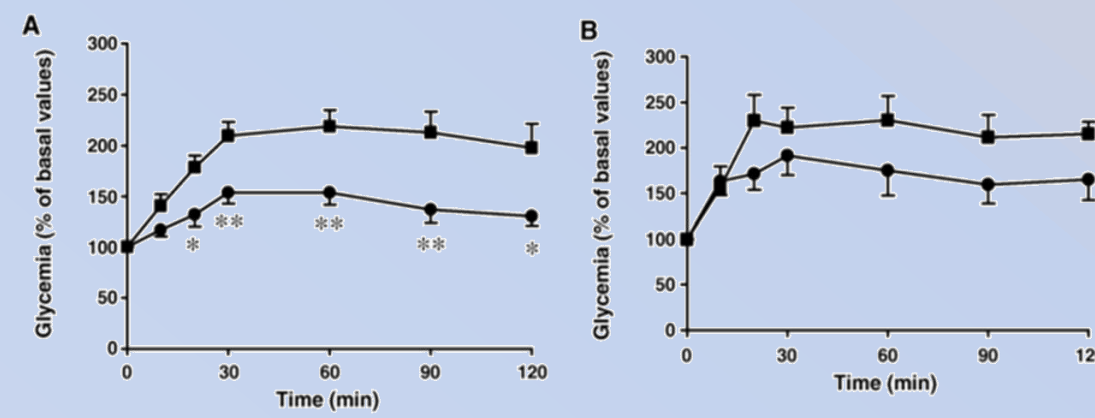
**Alginato + quitosano**: capaz de preservar la estructura secundaria de la insulina, esencial para su bioactividad.

**Alginato + sulfato de dextrano**: nucleadas alrededor de calcio y unidas a poloxámero, estabilizadas por quitosano, y posteriormente recubiertas con albúmina (6).



Glucemia en ratas diabéticas tras administración de 50 IU/kg insulina nanoencapsulada (□), 50 IU/kg insulina libre (▲), nanopartículas no cargadas (○) y 50 IU/kg en inyección subcutánea (-).

Figura 6. Glucemia - NPs alginato



Niveles de glucemia a las 4 h (A) y 8 h (B) después de la administración de nanopartículas cargadas con insulina (100 IU/kg) (▲) o nanopartículas sin cargar (■) en ratas diabéticas.

Figura 8. Glucemia - NPs PCL

### Nanopartículas de PCL

**PCL** es un poliéster biodegradable y biocompatible. Excelente para la liberación prolongada de fármacos.

Recursos tecnológicos:

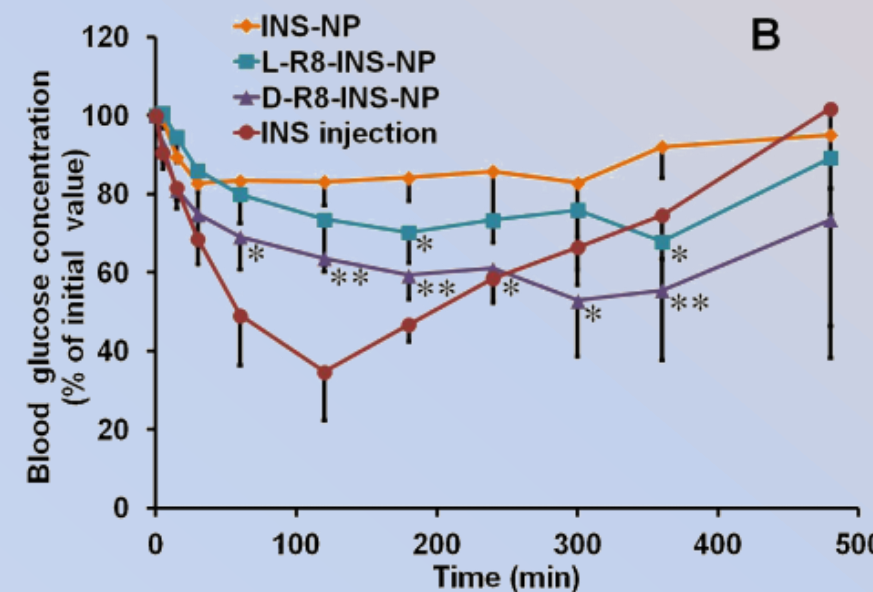
**PCL + Eudragit® RS**: mejora adherencia a epitelio intestinal por sus propiedades mucoadhesivas (8).

### Nanopartículas de PLGA

Poliéster co-polímero alifático muy utilizado debido principalmente a su biodegradabilidad y biocompatibilidad. Entre sus muchas combinaciones y revestimientos destacan:

**PLGA + quitosano iónico**: mejora mucoadhesividad.

**PLGA PEGilado**: mejora biodisponibilidad, doblando la alcanzada con administración subcutánea, y manteniendo efecto durante 24 horas (9).



Glucemia tras administración de 10 IU/kg insulina a ratas diabéticas, en diferentes formas de administración.

Figura 9. Glucemia - NPs PLGA

## CONCLUSIONES

Las principales **estrategias** de elaboración se centran en evitar la degradación en el pH ácido del estómago, así como en la promoción de su absorción intestinal, a pH ligeramente básico, sorteando la acción enzimática, y empleando la mucoadhesión como vía de liberación sostenida.

**Desventajas**: posible toxicología a largo plazo, efectos secundarios, e inconveniente de administrar grandes dosis para alcanzar concentraciones efectivas

### Bibliografía:

- 1.- L. M. Ensigna, R. Conea, J. Hanes. Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: The gastrointestinal mucus barriers.
- 2.- P. Fonte, F. Araujo, S. Reis, B. Sarmento. Oral insulin delivery: how far are we?
- 3.- P. Fonte, F. Araujo, C. Silva, C. Pereira, S. Reis, H. A. Santos, B. Sarmento. Polymer-based nanoparticles for oral insulin delivery.
- 4.- Y.H. Lin, F.L. Mi, C.T. Chen, W.C. Chang, S.F. Peng, H.F. Liang, et al. Preparation and characterization of nanoparticles shelled with chitosan for oral insulin delivery.
- 5.- K.B. Chalasani, G.J. Russell-Jones, A.K. Jain, P.V. Diwan, S.K. Jain. Effective oral delivery of insulin in animal models using vitamin B12-coated dextran nanoparticles.
- 6.- C.B. Wotitski, R.J. Neufeld, A.F. Soares, I.V. Figueiredo, F.J. Veiga, R.A. Carvalho. Evaluation of hepatic glucose metabolism via gluconeogenesis and glycogenolysis after oral administration of insulin nanoparticles.
- 7.- A.C. Foss, T. Goto, M. Morishita, N.A. Peppas. Development of acrylic-based copolymers for oral insulin delivery..
- 8.- C. Damgé, P. Maincent, N. Ubrich. Oral delivery of insulin associated to polymeric nanoparticles in diabetic rats.
- 9.- S. Jain, V.V. Rathi, A.K. Jain, M. Das, C. Godugu. Folate-decorated PLGA nanoparticles as a rationally designed vehicle for the oral delivery of insulin.
- 10.- X. Y. Xiong, Y.P. U, Z.L. Li, C.L. Zhou, K.C. Tam, Z.Y. Liu, et al. Vesicles from pluronic/poly(lactic acid) block copolymers as new carriers for oral insulin delivery.